

## **Effekt av optimalisert medisinerings og livsstils-intervensjon hos pasienter med diabetes mellitus type 2.**

Stud.med. Erlend Holt

Veileder: Svend Aakhus Seksjonsoverlege, dr. med.

Takk til dr. Odd Erik Johansen, PhD, og dr. Pernille Ofstad ved Bærum sykehus, for velvillig utlån av data fra ABCD studien.

Takk til data avdelingen på Akershus sykehus.

## **Abstract**

**Objective:** The Aim of this study was to evaluate whether lifestyle intervention and optimized medication at an out-patient clinic had the potential of reversing diabetic cardiomyopathy and improve metabolism in DM2 patients. With tissue Doppler and wave Doppler we analyzed left systolic and diastolic atrial function.

**Patients and Methods:** In this sub-study of the ABCD-study, we examined atrial function in 29 patients with DM2. With waveDoppler we got transmitral blood flow values for E, DT and A. With tissue Doppler, early velocity (E'), atrial velocity (A'), their ratio (E'/A') and systolic velocity (S') were measured at the septal and lateral corner of mitral annulus. We also measured metabolic changes.

**Results:** The intervention group had significant metabolic improvements in HbA1c and total-cholesterol. We got borderline significant results for triglycerides. The intervention group had a significant improvement in systolic and diastolic blood pressure. But between the groups the improvement in blood pressure was only borderline significant. For atrial function the results were less conclusive.

**Conclusion:** Close follow-up in outpatient clinic has the potential to improve metabolic values in patients with DM2. The lack of cardiac results might be due to the short period of follow-up (2 years), and because there were too few patients.

## Introduksjon

Metabolsk syndrom med nedsatt glukosetoleranse og senere utvikling av diabetes mellitus type II (DM2) er en folkesykdom (1). Hjerter- og karsykdom forekommer oftere hos diabetikere, og prognosen ved hjertesvikt er dårligere. Hos pasienter med DM2 skyldes 70 % av alle dødsfall kardiovaskulær sykdom (2). I følge det norske helsetilsynet bruker 115.000 personer i Norge medisiner mot diabetes type 2 (tall for 2008). Den reelle forekomsten (prevalensen) av sykdommen er sannsynligvis betydelig høyere siden mange kontrollerer sykdommen med kosthold og mosjon, eller ikke vet at de er syke. For eksempel viser undersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) og på Romsås i Oslo at antall udiagnostiserte tilfeller tilsvarer de med erkjent DM2 (2)(3). Ut fra dette og internasjonale tall, kan vi anta at så mange som 200.000 personer har diabetes type 2 i Norge. Forekomsten av DM2 øker med alder, i aldersgruppen 60-75 år er for eksempel prevalensen hele 10-15 % (4).

For å kunne sette i gang adekvate tiltak så tidlig som mulig, er det viktig å diagnostisere tilstanden tidlig, og gjerne før den gir symptomer, såkalt subklinisk diabetes kardiomyopati. Med ekkokardiografi kan man uten ubehag eller risiko for pasienten, kartlegge hjertets form og funksjon, og også identifisere for eksempel venstre ventrikkels systoliske og diastoliske funksjon ved DM2.

Blodstrømsmønstre over mitralklaffen karakteriserer venstre ventrikkels diastoliske funksjon. E (early-) -bølgen representerer den tidlige fylningen av venstre ventrikkel. Den står for omtrent 75 % av ventrikkelens fylning. A (atrie-) -bølgen representerer blodstrømmen som skapes når atriet kontraherer, og står for resten av ventrikkelfylningen. En kan måle blodstrøms hastighetene over mitralostiest noninvasivt med pulset Doppler

Deselerasjonstiden, DT, er et annet mål på venstre ventrikkels relaksasjon. DT er tiden fra maksimal blodstrøms hastighet under tidlig diastole, til E bølgen er over. Hjertefriske har vanligvis DT på 170-220 ms. DT over 240 ms tyder på nedsatt relaksasjon(5).

VevsDoppler benytter Doppler prinsippet til å identifisere hastigheter i vev, dvs. myokard. En ser ved måling i basale myokard septalt, et tilsvarende mønster i hastighetsprofilen som ved transmitrale blodstrøms hastigheter, med en tidlig bølge (E') og en atriekontraksjonsmediert (A') bølge. Nedsatt relaksasjon kan karakteriseres av redusert E', økt A' og derved redusert E'/A' ratio.

I en studie som sammenlignet DM2 pasienter med friske kontroller fant man at pasientene hadde noe lavere E'-verdi (DM2: 15.5 cm/s vs friske kontroller: 19.4 cm/s), en noe høyere A'-verdi (15.5 vs 14.1 cm/s) og en lavere E'/A' ratio (1.0 vs 1.4). En E'/A' ratio på  $\leq 1$  for pasienter under 55 år, og  $\leq 0,8$  for de over 55 år, tyder på nedsatt relaksasjon av venstre ventrikkel (6).

Ved å kombinere E fra mitral blodstrøm og E' fra vevshastighetene i basale septum i en ratio, E/E', får en et relativt mål på venstre ventrikkels fylningstrykk (7). E/E' er økt hos pasienter med diastolisk dysfunksjon med økte fylningstrykk i venstre ventrikkel (8). Det er rapportert at E/E' er relatert til fastende blodsukker, alder og BMI hos menn, mens hos kvinner spiller systolisk blodtrykk og alder størst rolle (5).

ABCD – studien (Asker og Bærum Cardiovascular disease in Diabetes study) inkluderte 135 pasienter med DM2. Vårt materiale er et uttrekk fra pasientene som var inkludert i studien "Effects of structured hospital-based care vs. standard care for type 2 diabetes"(9). Her ble 106 pasienter randomisert til enten konvensjonell oppfølging hos fastlege, eller intervensjon med livsstilsrådgivning og intens medisinerings på sykehusets poliklinikk. Målet var å se om strukturert oppfølging på sykehus var nødvendig for å nå behandlingsmål for blodsukker og lipidprofil. Studien konkluderte med at intensivert oppfølging (dvs intervensjon) reduserte kardiovaskulære risikofaktorer og også 10 års absolutt risiko for koronarsykdom (9).

I denne substudien av ABCD-studien ønsket vi å se hvordan venstre ventrikkel funksjonen var hos DM2 pasientene, og om intervensjon på livsstil og medikamentbruk hadde effekter på venstre ventrikkel funksjon.

Det er tidligere rapportert at livsstilsintervensjon / intensivert medisinerings har bedret pasients metabolske kontroll, kardio-respiratorisk utholdenhet og vekt, men at hjertefunksjonen har vært uendret(10). Andre har rapportert at pasienter med den største økningen i moderat- og høyintensitets trening også bedrer hjertefunksjonen (11). Det er derfor grunn til å undersøke nærmere om intensiv oppfølging kan reversere diabetisk kardiomyopati.

Diabetespasienter er disponert for hjerte- og karsykdom. Diabetes er assosiert med småkarsykdom, aterosklerose og hypertensjon(12). Mindre kjent er det at karfriske diabetikere, med normal global systolisk funksjon, også utvikler en "diabetisk kardiomyopati"(13). Patogenesen bak "sykdommen", er ikke fullstendig klarlagt. Det finnes flere hypoteser som i noen grad overlapper hverandre.

1. Det er kjent at diabetes gir sykdom i store - og små kar, med funksjonelle og strukturelle forandringer i endotel og fortykkelse av intima. Endotelet spiller en viktig rolle for det omkringliggende vevet, fordi det frisetter prostaglandiner, nitromonoksid og endotelderivert hyperpolariserende faktor, som er potente vasodilatorer. Spesielt redusert tilgjengelighet/nedsatt følsomhet for NO synes viktig. (14)
2. Andre studier har fokusert på forandringer i myocyttenes metabolisme grunnet forandringer i substrattilgjengelighet, forbruk og nedsatt insulinfølsomhet. F. eks endringer i glukosetransportører, økt bruk av frie fettsyrer og endringer i kalsium homeostase. Dysglykemi gir økt oksidativt stress og aktivering av protein kinase C, med dannelse av inflammasjonsmediatorer (TNF  $\alpha$ ) og fibrose.(15)
3. Man ser også apoptose og fibrose i det diabetiske hjerte, muligens som et resultat av forandringer i angiotensin og aldosteron homeostase.
4. Det er også mulig at diabetisk nevropati/ autonom forstyrrelse spiller en rolle(8;16).
5. Sammenligner man DM2 pasienter med DM1 pasienter ser man større forandringer hos de med DM2. Dette på tross av at DM1 pasientene har vært syke lengre. Overvektige pasienter uten diabetes viser også lignende forandringene som DM2 pasienter. Overvekt har derfor blitt foreslått som bidragsyter til dårlig diastolisk funksjon / diabetisk kardiomyopati. Venstre ventrikkel hypertrofi, (som resultat av fedme) gir i seg selv dårligere relaksasjon og passiv fylning av venstre ventrikkel (17).

Tross usikkerhet ved patogenesen, er det rapportert funn som tyder på at funksjonelle forandringer foreligger i det diabetiske hjerte med reduksjon av både systolisk- og diastolisk funksjon.

### **Hypoteser:**

H0: Livsstilsintervensjon og optimal medisinerings har ingen effekt på kardial funksjon hos voksne pasienter med DM2.

H1: Livsstilsintervensjon og optimal medisinerings har gunstig effekt på kardial funksjon hos voksne pasienter med DM2.

.

## **Pasienter**

I denne substudien av ABCD inngår 29 pasienter. Pasientene ble tilfeldig plukket ut fra en kronologisk liste over pasienter inkludert i ABCD studien. Kravet til inklusjon var at ekkokardiografisk registrering var tolkbar på vår arbeidsstasjon (GE EchoPac BT10), og at data fra minst 3 påfølgende hjertesykluser var lagret for Doppler og vevsDoppler registreringer. Det var 18 pasienter i kontrollgruppen (KG), 11 i intervensjonsgruppen (IG). Gruppene var sammenlignbare mht alder, høyde og forekomst av hypertensjon (Tabell 1 og 3). Det var en signifikant forskjell i kjønns sammensetning der kontrollgruppen inneholdt 83 % menn, mens intervensjonsgruppen, inneholdt 64 % menn ( $p=0,008$ ). Gjennomsnittlig alder var 57 år, med et spenn på 34-75 år. Pasientene i begge grupper var overvektige (gjennomsnitt KG 93 kg / IG 95 kg), med BMI henholdsvis 29,7 og 30,3 kg/m<sup>2</sup>. Gjennomsnittlig varighet av diabetes var 8 år i begge grupper. Innad i gruppene varierte varigheten av DM2 fra 0 til 30 år. Gruppene var sammenlignbare når det gjaldt forekomst av kardiovaskulær sykdom. Det var noe forskjell i røykevaner. I KG hadde 33 % aldri røkt, mens 17 % røyket fortsatt daglig. I IG hadde alle sluttet å røyke, men bare 9 % hadde aldri røkt. Gruppene var tilnærmet like vedrørende samlivsform.

## ***Ekkokardiografi.***

Ekkokardiografi er i ABCD studien utført etter en standard protokoll med en GE Vivid 5 eller Vivid 7 ultralydmaskin (GE Vingmed Sound, Horten Norge). I denne substudien benyttet vi Doppler-registreringer av mitral blodstrøm, samt vevsDoppler av myokardielle hastigheter registrert basalt i venstre ventrikkels septale og laterale vegg ved overgang mot mitralannulus.

Med vanlig pulset Doppler ble det registrert blodstrømhastigheter i mitralostiet, E, DT og A der verdier er et snitt av målinger på 3 påfølgende slag. Tallene ble funnet ved å markere toppen av E bølgen og toppen av A bølgen. DT er definert ved å trekke en tangent, i retning tidsaksen, ned parallelt med E bølgen (Figur 1).

Fra apikalt, firekammers, vevsdoppler bilder, ble det beregnet maksimal systolisk longitudinell hastighet ( $S'$ ), samt maksimal tidlig ( $E'$ ) og atrierelatert ( $A'$ ) diastoliske myokardielle hastigheter basalt septalt og lateralt (Figur 2).

Hastighetene i laterale vegg er som regel noe høyere enn i septum. Det ble derfor tatt både septale og laterale målinger. Hver septale og laterale verdi bestod av et gjennomsnitt av målingene fra tre påfølgende hjerteslag. Verdiene  $S'$ ,  $E'$ ,  $A'$  er gjennomsnittet av de septale og laterale verdien. Ved å plassere markøren over myokard, får man opp en graf over myokard-hastigheten (cm/s) i det angitte feltet. Den første toppen representerer myokard bevegelse i systolen. De neste to motsatt rettede bølgene, er bevegelsen ved den tidlige ( $E'$ ), og sene ( $A'$ ) tømningen av atriet (figur 1,2).

Fra vevsDoppler- og fargeDoppler verdiene fikk vi så utledet verdier for  $E/A$ ,  $E'/A'$  og  $E/E'$ .

### **Statistikk:**

Alle data ble så satt opp i regneark (Microsoft Excel, Microsoft inc.) som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik eller prosent. Statistisk signifikans av forskjeller mellom gjennomsnittsverdier på baseline i de to gruppene ble sammenlignet med uparet t-test. Respons mellom baseline og 24 måneder ble innad i hver av gruppene testet med paret t-test. Forskjellen i respons mellom de to gruppene fra baseline til 24 mnd ble sammenlignet med uparet t-test. Alle t- tester var 2 sidige. Grense for statistisk signifikans ble satt til  $p < 0,05$ .

### **Utvalg:**

Denne oppgaven låner data fra "The Asker and Bærum cardiovascular diabetes study, a randomized trial" (18). Hovedmålet med denne studien var å undersøke om strukturert, intensiv oppfølging på en sykehus-poliklinikk for å oppnå livsstilsendringer og optimalisere farmakologisk behandling, medførte bedre oppnåelse av behandlingsmål, og kunne redusere kardiovaskulær sykdom hos pasienter med DM2(9).

Pasientene ble randomisert 1:1 i to grupper, henholdsvis kontrollgruppe (KG) og intervensjonsgruppe (IG), og undersøkt ved oppstart og etter 24 måneder. KG mottok standard diabetesbehandling og oppfølging fra allmennpraktiker. Fastlegen fikk vite at

pasienten deltok i studien, og ble bedt om å behandle pasienten etter nasjonale retningslinjer som setter følgende mål: HbA1c < 6,5 %, Sittende blodtrykk < 130/80 mmHg, totalkolesterol < 5.0 mmol/L LDL-kolesterol < 2.0 mmol/L, HDL-kolesterol  $\geq$  1,0 mmol/L, triglyserider < 2,0 mmol/L, med oppfølging hver 3. måned.

IG fikk følgende spesialopplegg:

1. Et livsstilskurs på 5 timer, holdt av lege og sykepleier.
2. Et 45 minutters møte med ernæringsfysiolog.
3. Gratis deltagelse i et 10 ukers treningsprogram ledet av fysioterapeut
4. Oppmuntring til å trene minst 30 minutter 3 ganger i uken og føre treningsdagbok.
5. Dekket utgifter til treningssenter med opptil 1500 kr.
6. Møte med forskningslege hver 3 måned i 15-20 minutter.

## **Resultater**

### **Baseline:**

For blodverdier var det en signifikant forskjell på HbA1c mellom gruppene (KG 6,9 og IG 8,4 ( $p=0,043$ )). For triglyserider trakk en pasient med verdien 9 mmol/L opp både gjennomsnitt og standardavvik i intervensjonsgruppen ( $2,4 \pm 2,4$  mmol/L ). Gruppene var like for total kolesterol, HDL, LDL og GFR på baseline, og ved 24 måneders kontroll. Med unntak av HbA1c lå blodverdiene innenfor normale referanserammer.

Det var på baseline en signifikant forskjell for 24 timers systolisk blodtrykk (KG 129 mmHg vs IG 139 mmHg,  $p=0,026$ ) og diastolisk blodtrykk (KG 79 mmHg vs IG 84 mmHg,  $p = 0,008$ ). Det var også signifikant forskjell for E ( $p=0,035$ ) og grensesignifikant verdi for DT ( $p 0,087$ ). Det var ingen forskjell for liggende blodtrykk eller de resterende hjerteparameterne.

I kontrollgruppen var det en signifikant økning i gjennomsnittlig DT fra 178 til 211 ms ( $p < 0,0001$ ). E' falt fra 6,5 til 5,9 cm/s ( $p = 0,00001$ ). Det ga utslag i en signifikant reduksjon i E'/A' ( $p=0,049$ ). E/E' økte fra 10,5 til 11,3, ( $p = 0,048$ ). I kontrollgruppen var det ingen signifikante forandringer av blodverdier.



I intervensjonsgruppen fant vi en signifikant bedring i systolisk ( $p = 0,034$ ) og diastolisk ( $p = 0,046$ ) 24 timers blodtrykk. Pasienten hadde også en økning i E bølge fra 0,5 til 0,6 m/s ( $p=0,031$ ). Gjennomsnittlig E/A ratio økte fra 0,8 til 1,0 m/s ( $p = 0,043$ ). HbA1c falt fra 8,4 til 7,1 mmol/L ( $p = 0,010$ ). Total kolesterol falt fra 5,2 til 4,3 mmol/L ( $p=0,034$ ).

### **Sammenligning av respons fra baseline til 24 måneder i de 2 gruppene:**

Det forelå en signifikant forskjell mellom gruppene for endring i HbA1c ( $p=0,0001$ ) og total kolesterol ( $p=0,0272$ ). HbA1c i IG falt fra 8,4 til 7,1 ( $p=0,0001$ ). Før intervensjon var total kolesterol 5,2 mmol/L i begge grupper. I KG sank den til 4,9 mmol/L, i IG til 4,3 mmol/L ( $p=0,0272$  for forskjell i respons mellom gruppene). Det var grense verdi for forskjell i respons på LDL ( $p=0,0712$ ).

For hjerteparameterne var det grensesignifikans for forskjell mellom gruppene i endring av systolisk blodtrykk (IG endring fra 138 til 141 mmHg vs KG 140 til 137 mmHg,  $p=0,062$  for forskjell i respons mellom gruppene). Vi fant også grensesignifikans forskjell mellom gruppene i endring for DT (IG 211 til 226 ms vs KG 178 til 211 ms,  $p = 0,057$  for forskjell i respons mellom gruppene).

For de andre parametrene for systolisk og diastolisk hjertefunksjon, var det ingen forskjell mellom gruppene på baseline eller ved 24 måneder, og heller ingen forskjell i responsen fra baseline til 24 måneder mellom gruppene.

### **Diskusjon**

I denne substudien av ABCD studien, finner vi at pasienter med DM2 har en gunstig effekt av livsstils-intervensjon og optimalisering av medikamenter på blodsukkernivåer over tid, målt ved HbA1c, i tillegg til blodlipidene, triglyserider, total-kolesterol, HDL kolesterol og LDL kolesterol.

For hjerteparameterne var det en liten, men statistisk signifikant reduksjon i systoliske og diastolisk blodtrykk målt over 24 timer. Venstre ventrikkels systoliske funksjon målt ved longitudinell systolisk vevshastighet ble ikke påvirket av intervensjon. Diastolisk funksjon målt ved mitral decelerasjonstid øket mindre i kontrollgruppen enn i intervensjonsgruppen.

DT verdiene øker i begge grupper, men mest i kontrollgruppen (178 til 211 ms), som ved baseline hadde betydelig bedre verdier enn intervensjonsgruppen (211 til 226 ms). Delta Kontroll VS Intervensjon er derfor ikke resultat av en reversert ”kardiomyopati” i gruppe IG.

Den mest oppløftende forandringen med tanke på bedring av hjertets funksjon, var en signifikant bedring av E fra (0,7 til 0,8 m/s,  $p=0,031$ ) for intervensjonsgruppen, mens vi så den motsatte utvikling for kontrollgruppen (0,7 til 0,6,  $p=0,035$ ), særlig med tanke på at lav E bølge er karakteristisk for diabetisk kardiomyopati. IG nærmer seg normal verdi (gjennomsnitt $\pm$ standardavvik) for aldersgruppen 55-64 år ( $0,74\pm0,16$  m/s) (19).

Våre resultater på området er forenlig ABCD – studiens. De konkluderte med at intervensjonsgruppen fikk bedre verdier for systolisk blodtrykk, triglyserider, glukose og HbA1c ( $p<0,05$ ). Studien estimerte også reduksjon av 10 års absolutt risiko for koronarsykdom ved hjelp av UKPDS risk engine. Intervensjonsgruppen risiko for koronarsykdom falt fra 17,9 -14,5 %, mens kontrollgruppen risiko økte fra 18,3 -19,6 %. (18)

### **Begrensninger ved studien**

Studien består av et lite, tilfeldig utvalg, antall pasienter fra hovedstudien. Antall pasienter måtte begrenses for å få gjennomført de omfattende analysene innen avsatt tid. I tillegg var noen av de utvalgte pasientene registrert på eldre maskiner, slik at de ikke kunne analyseres. Det endelige utvalget på 29 pasienter var noe mindre enn ønsket. Siden dette var en liten pilotstudie, ble det ikke utført styrkeberegninger for utvalget.

Tiden for oppfølging av pasienten var i denne substudien satt til 2 år. Siden komplikasjoner til DM2 utvikles langsomt, over år, er det mulig at observasjonstiden var for kort til å fange opp reelle effekter av intervensjon også på hjertefunksjonen, som ville være mer tydelige etter lengre observasjonstid. Dette kan en finne ut av ved å repetere opptakene for eksempel etter 5 år.

Alle ekkokardiografiske parametre har en viss måleusikkerhet. det lave antall pasienter i studien, medfører en reell fare for Type II feil, dvs at nullhypotesen,  $H_0$ , ikke forkastes selv om den er falsk.

Å gjøre gode, reproducerbare målinger på ekkodoppler er en treningssak. Spesielt målingen av DT kan være vanskelig å få tilstrekkelig nøyaktig. Snitt verdier av tre målinger reduserer usikkerheten av analysen.

Det er mulig at allmennpraktikerne, som var klar over at deres pasienter deltok i en studie, gjorde mer for å optimalisere pasientenes blodverdier. Studien kan ha virket som motivasjon for å yte ekstraservice, så ikke deres pasienter havnet dårlig ut.

Studien inkluderte bare pasienter som selv tok kontakt med forskerne. Det kan derfor tenkes at bare de mest motiverte pasientene deltok i studien(18).

## Tabeller

*Tabell 1. Generelle pasientdata*

	Kontroll N=18			Interven. N=11			P
Menn (%)	83 %		15	64 %		7	0,008
Alder (år)	57	±	11,5	57	±	8,5	0,93
Høyde (cm)	176	±	8,5	177	±	8,7	0,95
Diabetes-varighet (år)	8	±	9	8	±	4,2	0,99
Hypertensjon	1,6	±	0,5	1,7	±	0,5	0,54
Vekt (kg)	93	±	13,8	95	±	18,1	0,67
BMI (kg/m2)	30	±	4,4	30	±	4,0	0,72
Koronarkar-sykdom (%/N)	11 %	/	2	9 %	/	1	0,87
Gjennomgått ACB (%/N)	11 %	/	2	0 %	/	0	0,27
Gjennomgått PCI (%/N)	0 %	/	0	9 %	/	1	0,21
Perifer kar-sykdom (%/N)	0 %	/	0	0 %	/	0	
Cerebrovask. sykdom (%/N)	0 %	/	0	0 %	/	0	
Gjennongått TIA (%/N)	0 %	/	0	0 %	/	0	
Andre sykdommer (%/N)	44 %	/	8	36 %	/	3	0,37
Aldri røkt (%/N)	33 %	/	6	9 %	/	1	0,15
Sluttet å røke (%/N)	50 %	/	9	91 %	/	10	0,02
Daglig røker (%/N)	17 %	/	3	0 %	/	0	0,16
Enslig (%/N)	22 %	/	4	18 %	/	2	0,80

Verdier er middelerdi±SD, eller %. BMI = Body mass index, ACB = Aortokoronar bypass, intervensjon, PCI= perkutan koronar. TIA= transitorisk iskemisk angrep.

Tabell 2. Biokjemiske data

	Kontroll_BI.			Kontroll_24				Interv._BI.			Interv._24				P(ΔKG VS ΔIG)
	N=18			N=18			P	N=11			N=11			P	
HbA1c	6,9	±	1,7	7,3	±	1,1	0,158	8,4	±	1,7	7,1	±	1	0,010	0,0001
Triglycerider	1,7	±	0,9	1,7	±	0,9	0,697	2,4	±	2,4	1,3	±	0,9	0,114	0,0667
Tot.kolesterol	5,2	±	1	4,9	±	1,0	0,103	5,2	±	0,8	4,3	±	0,6	0,034	0,0272
HDL	1,3	±	0,3	1,3	±	0,3	0,659	1,4	±	0,3	1,4	±	0,3	0,224	0,5816
LDL	3,1	±	1	3	±	1	0,287	2,9	±	1	2,3	±	0,4	0,071	0,0712
GFR	129	±	43	126	±	45	0,566	146	±	49	141	±	47	0,506	0,5064

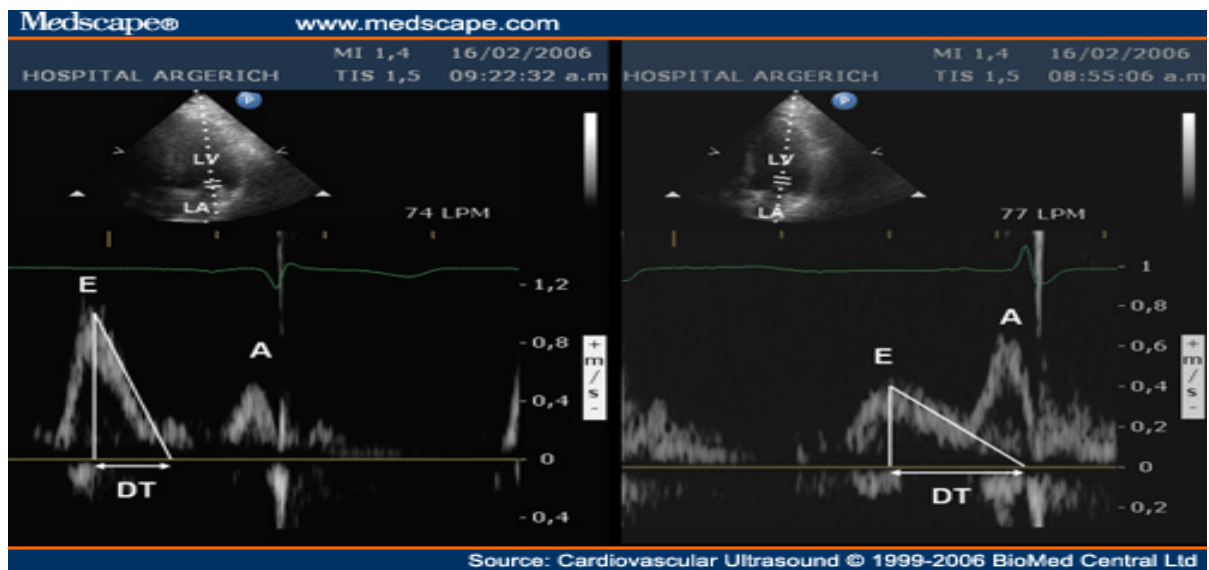
Verdier er middelvei ± SD HbA1c= Gykosylert hemoglobin, HDL= High density lipoproteins, LDL= Low density lipoproteins

*Tabell 3. . Effekter av  
intervensjon på hemodynamikk,  
systolisk og diastoliske  
funksjonsparametre*

	Kontroll_BI			Kontroll_24				Intervensjon_BI			Intervensjon_24				P (ΔKG VS Δ IG)
	N=18			N=18			P	N=18			N=11			P	
SBT L.	138	±	20,4	141	±	20	0,008	140	±	10	137	±	16	0,759	0,062
DBT L.	80	±	6,3	82	±	6,2	0,421	85	±	9	82	±	5	0,404	0,379
SBT24	129	±	10	131	±	12	0,280	139	±	8	131	±	7	0,034	0,466
DBT24	79	±	5	79	±	8	0,735	84	±	5	77	±	7	0,046	0,158
E	0,7	±	0,1	0,6	±	0,10	0,407	0,5	±	0,1	0,6	±	0,1	0,031	0,465
DT	178	±	33	211	±	68	0,000	211	±	68	226	±	68	0,444	0,057
A	0,7	±	0,1	0,7	±	0,1	0,688	0,7	±	0,1	0,7	±	0,1	0,723	0,255
E/A	0,9	±	0,2	0,9	±	0,3	0,371	0,8	±	0,2	1,0	±	0,3	0,043	0,360
S'	6,4	±	1,3	6,4	±	1,8	0,987	6,8	±	1,8	6,7	±	1,8	0,676	0,661
E'	6,5	±	2	5,9	±	1,9	0,009	5,8	±	1,3	5,8	±	1,3	0,820	0,193
A'	7,7	±	1,5	7,7	±	1,6	0,904	7,7	±	1,8	7,4	±	1,8	0,517	0,524
E'/A'	0,9	±	0,3	0,8	±	0,3	0,049	0,8	±	0,2	0,8	±	0,3	0,660	0,118
E/E'	10,5	±	2,4	11,3	±	3,0	0,048	9,6	±	2,6	10,3	±	4,3	0,605	0,921

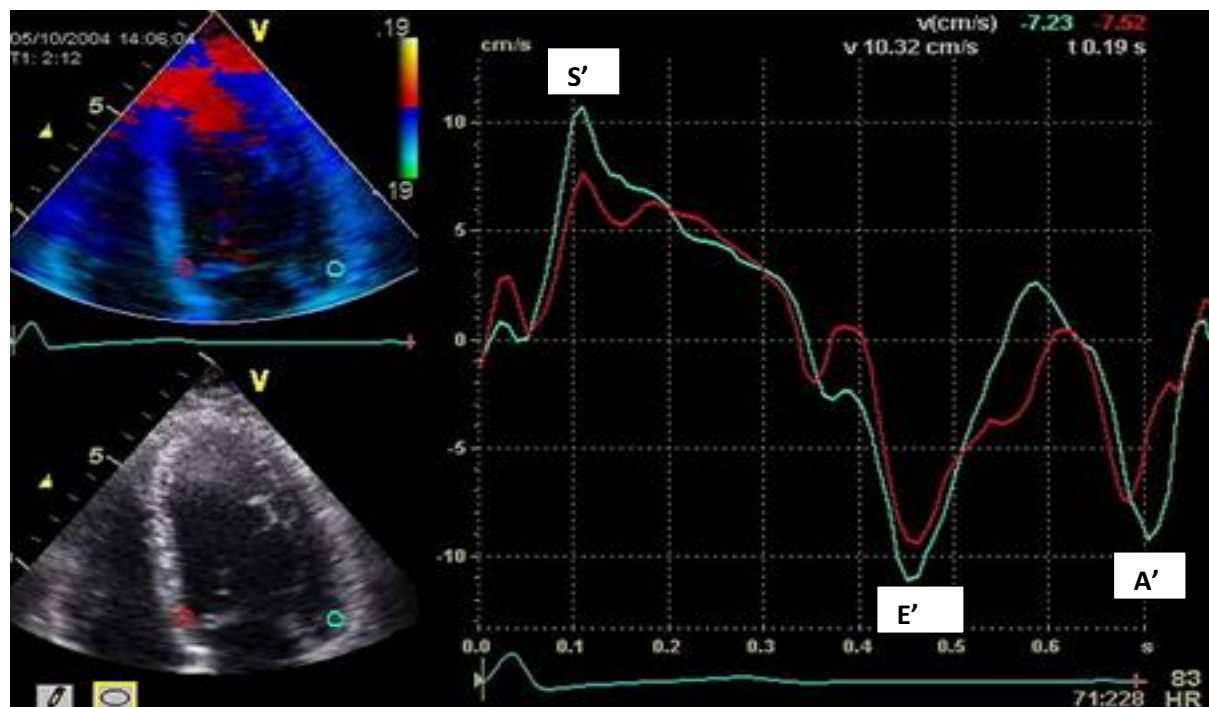
BL = Baseline, SBT L = Systolisk blodtrykk liggende, DBT L = Diastolisk blodtrykk liggende, SBT24 = SBT L = Systolisk blodtrykk gjennomsnittlig over 24 t, DBT24 = Diastolisk blodtrykk gjennomsnittlig over 24 t, andre forkortelser angitt i tekst.

Figur 1



Analyse av blodstrømhastigheter gjennom mitralostiet gjennom hjertesyklus målt med pulset Doppler med registreringspunktet satt i åpning mellom mitralbladenes tip. Maksimal verdi for early (E) bølge, atrie (A) bølge og for E bølges decelerasjonstid (DT) angitt.

Figur 2



Analyse av myokardielle longitudinale hastigheter (vevsDoppler): Bildene til venstre viser markørene plassert ved basalt i septale myokard ved innfesting av mitralklaff septalt (rød) og basalt i laterale myokard (blå)

Grafen til høyre viser de vevshastighetene gjennom hjertesyklus målt i disse to punkter. S', E', A' angitt på kurven.

## Referanser

- (1) L C Stene K Midthjell A K Jenum S Skeie K I Birkeland E Lund G Joner G S Tell H Schirmer. Hvor mange har diabetes mellitus i Norge? Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124:1511-4 2004 Jun 11.
- (2) Muller WA. Diabetes mellitus--long time survival. J Insur Med 1998;30(1):17-27.
- (3) Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. European Journal of Echocardiography 2010 Mar 1;11(2):176-83.
- (4) Statens helsetilsyn, <http://www.helsetilsynet.no/>
- (5) Lim YH, Lee JU, Kim KS, Kim SG, Kim JH, Lim HK, et al. Association between inappropriateness of left ventricular mass and left ventricular diastolic dysfunction: a study using the tissue Doppler parameter, e/e'. Korean Circ J 2009 Apr;39(4):138-44.
- (6) Di BP, Moio N, Cavuto L, Covino G, Murena E, Scilla C, et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. Diabet Med 2005 Dec;22(12):1720-5.
- (7) Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM, Killip D, Zoghbi WA, Schaff HV, et al. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2001 Nov 15;38(6):1701-6.
- (8) Mytas DZ, Stougiannos PN, Zairis MN, Foussas SG, Pyrgakis VN, Kyriazis IA. Diabetic myocardial disease: pathophysiology, early diagnosis and therapeutic options. J Diabetes Complications 2009 Jul;23(4):273-82.
- (9) Odd Erik Johanesen, L Gullestad MP, KG Blaasaas P, E Orvik KB, E Orvik. Effects of structured hospital-based care vs. standard care for type 2 diabetes- The Asker and Baerum Cardiovascular Diabetes Study, a randomized trial. 2010.
- (10) Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, Nenonen A, Huhtala H, Vuori I. Exercise training does not improve myocardial diastolic tissue velocities in Type 2 diabetes. Cardiovasc Ultrasound 2007;5:32.
- (11) Hordern MD, Coombes JS, Cooney LM, Jeffriess L, Prins JB, Marwick TH. Effects of exercise intervention on myocardial function in type 2 diabetes. Heart 2009 Aug;95(16):1343-9.
- (12) Cameron JD, Cruickshank JK. Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007 Jul;34(7):677-82.



- (13) Ouwens DM, Diamant M. Myocardial insulin action and the contribution of insulin resistance to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. Arch Physiol Biochem 2007 Apr;113(2):76-86.
- (14) Brooks BA, Franjic B, Ban CR, Swaraj K, Yue DK, Celermajer DS, et al. Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2008 Sep;10(9):739-46.
- (15) Watts GF, Marwick TH. Ventricular dysfunction in early diabetic heart disease: detection, mechanisms and significance. Clin Sci (Lond) 2003 Nov;105(5):537-40.
- (16) Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Araki M, Kakita T, Morimoto T, Sasayama S. alpha- and beta-adrenergic pathways differentially regulate cell type-specific apoptosis in rat cardiac myocytes. Circulation 1999 Jul 20;100(3):305-11.
- (17) Whalley GA, Gusso S, Hofman P, Cutfield W, Poppe KK, Doughty RN, et al. Structural and functional cardiac abnormalities in adolescent girls with poorly controlled type 2 diabetes. Diabetes Care 2009 May;32(5):883-8.
- (18) Odd Erik Johanesen M, L Gullestad MP, KG Blaasaas P, E Orvik R, KI Birkeland MD P. Cardiovascular disease and type 2 diabetes, A multifaceted symbiosis. 2007.
- (19) Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular function: a population-based study. European Journal of Echocardiography 2010 Jan 1;11(1):51-6.